Lane Medical Library

Aus der Universitäts-Frauenklinik München
Vorstand: Geheimer Rat Professor Dr. Albert Döderlein

DIE CHEMOTHERAPIE DER CARCINOME

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

Verfaßt und einer hohen medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Oskar Schnitzler

Ernst Stahl'sche Buchdruckerei Jos. Zaubzer, München, Rumfordstraße 1
München, Dezember 1932

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153312_0032

Der Gedanke, den Krebs mit chemischen Mitteln therapeutisch anzugehen, ist so alt wie der Versuch überhaupt, dieses Leiden auf irgendeine Art und Weise zu heilen. Je nach der Einstellung der verschiedenen Epochen zur Krebsätiologie kann man in der Geschichte der Medizin die ungeheure Mannigfaltigkeit der therapeutischen Versuche durch die Jahrhunderte verfolgen; zum Ziele war gesteckt, eine Heilsubstanz äußerlich oder innerlich an die Geschwulst oder deren Umgebung heranzubringen.

Aus dem Heer der chemischen Heilmethoden löste sich im Verlauf der letzten Jahrzehnte eine neue Richtung ab, die sich die Ergebnisse der exakten Zellforschung zugrunde legte und daranging, die Krebszelle, als eine biologisch veränderte Epithelzelle, durch Mittel zu vernichten, die für gesunde Zellen unschädlich sind. Alle Maßnahmen solcher Art faßte man unter den Begriff Chemotherapie des Krebses zusammen; es wird damit unter der Fülle der chemischen Behandlungsmethoden eine ganz bestimmte Auswahl getroffen, obwohl diese Bezeichnung sämtliche chemischen Heilversuche aller Zeiten in sich fassen könnte.

Die Chemotherapie fordert von dem Mittel in erster Linie eine elektive Wirkung auf das Tumorgewebe — Tumoraffinität —; die Heilsubstanz muß, an irgendeiner bestimmten Stelle dem Organismus einverleibt, die gesunden Zellen, ohne zu schaden, passieren, sich nur in den Krebszellen ablagern und ihre biologischen Funktionen vernichtend angreifen. Die Blutbahn hauptsächlich ist der Weg, der sich geeignet dazu erweist. Solchen Stoffen ferner, deren Heilwirkung bekannt ist, die aber nicht selbständig den Ort ihrer Bestimmung erreichen können — wenigstens nicht ohne Verlust ihrer Wirksamkeit —, gibt man gleichsam zur Begleitung andere Substanzen mit, die sich überallhin im Körper auszubreiten vermögen, also auch in den Krankheitsherd eindringen; auf diese Weise wird gleichfalls die Ablagerung des Krebsmittels in der Geschwulst erzielt — „eine elektive Transportmethode".

Freilich hat sich gezeigt, daß viele Stoffe, deren Tumoraffinität experimentell jetzt nachgewiesen ist, schon längst in die Krebstherapie Eingang gefunden hatten; es sind dies besonders verschiedene Farbstoffe, Goldsalze, Eisensalze, nicht zuletzt das Arsen; ihre Elektivwirkung hatte sich also schon praktisch erfolgreich gezeigt.

Die Aufgabe, eine Uebersicht aller chemotherapeutischen Maßregeln beim Krebsleiden zu bringen, verlangt es, die Fülle des Stoffes nach praktischen Gesichtspunkten zu ordnen; der Einblick in das Wirkungsprinzip, das den verschiedenen Methoden zugrunde liegt, wird dadurch wesentlich erleichtert.

Die gewünschte Handhabe gibt die Berücksichtigung der chemisch-physikalischen Beschaffenheit eines jeden einzelnen Mittels. Eine ungezwungene Gliederung läßt sich damit erreichen; große Gruppen, zusammengehörig nach ihrer Form, ebenso wie ihrer Wirkung, können unterschieden werden.

Ganz breiten Raum nehmen einmal in der Chemotherapie der Karzinome die Metalle ein. Ihre Verwendung hat sich bei der ausgedehnten Möglichkeit der Gestaltung der einzelnen Metallverbindung nach verschiedenen Richtungen erstreckt.

Es sind Versuche gemacht worden, das Metall in ionisierter Form zur Therapie heranzuziehen; das Ion von Kupfer, Zink, Magnesium, Calcium, Cadmium, Blei. An dieser Stelle fügt es sich auch ein, den Bestrebungen Erwähnung zu tun, mit dem Wasserstoffion allein eine Beeinflussung des Krebsgewebes zu erreichen.

Ein Schritt weiter wird gegangen bei Metallen in komplexer Form. Der Gedanke der Wirkung des Metallions wird belassen; die Schwierigkeiten des Wegs zum kranken Gewebe zu überwinden, werden geeignete Körper herangezogen. Den Seleneosinverbindungen A. v. Wassermann's sind eine ganze Reihe anderer Metallkomplexe auf gleicher Grundlage gefolgt.

Die Metalltherapie geht schließlich zu der Form über, die für den Erfolg das meiste verspricht, das Metall in dem kolloidalen Zustand. Neben den Versuchen der französischen Medizin mit dem kolloidalen Selen sind ganz besonders in den Vordergrund getreten die Erfolge mit Bleipräparaten des Blair-Bell'schen Instituts in England. Die Idee der Verwendung kolloidaler Metalle wird allenthalben abgebeugt: kolloidales Kupfer, Silber, Gold. Die experimentelle Krebsforschung hat ihre Versuche dann noch auf kolloidalen Schwefel und Silikate ausgedehnt.

Die zweite große Gruppe der chemotherapeutischen Krebsmittel kann unter dem Sammelbegriff der organischen Komplexe zusammengefaßt werden. Die organische Verbindung greift in die biochemischen Prozesse des Geschwulstgewebes ein, kraft einer chemischen Verwandtschaft zum Tumor und Tumorstoffwechsel.

Mit Uebernahme des früheren Prinzips einer Metalltherapie liegen die verschiedenen Versuche mit organischen Metallverbindungen vor: Antimon-, Wismut-, Bleifettsäuren, Silberfarbstoffen. Organische Arsenverbindungen werden herangezogen. Auch von Versuchen mit Kokainderivaten ist die Rede. Das Kantharidin wird erprobt. Ganz bedeutsam sind die Ergebnisse einer Behandlung mit Farbstoffen, besonders Methylenblau, Isaminblau, Trypanblau.

Die Chemotherapie wird auch als Hilfsmittel für die verschiedensten anderen Heilmethoden hinzugenommen. Hier interessiert insbesondere das Cholin, das die Strahlenwirkung chemisch imitiert.

Mit dieser Idee einer Kombination tut sich ein weites Feld von neuen Möglichkeiten auf.

Kupfer, Zink, Magnesium, Calcium, Cadmium, Blei.

Die Metalle werden in ionisierter Form an den Tumor herangebracht. Es wird erstrebt, durch örtliche Zufuhr von Ionen das Wachstum des Tumors zu hemmen, eine Zurückbildung zu erwirken.

Die reinste Form der Anwendung der Ionentherapie bietet der elektrochemische Weg, die Iontophorese.

Die Iontophorese hat nur selten in Einzelfällen bei der klinischen Ca-Behandlung Anwendung gefunden. Zum erstenmal hat Iones (1905) von dieser Methode Mitteilung gemacht. Durham, England (1919), sah beim Gebrauch von Cu" und Zn" als Ionen vorübergehenden Erfolg bei Ca recti.

Réding und Slosse (1924) stellten ihre Versuche vornehmlich mit dem Mg"-Ion an.

Die Erfahrungen anderer Kliniken auf diesem Gebiete sind äußerst gering.

Blei.

Blair (zusammen mit Bell) hat auch einige Zeit hindurch von der Ionisation Gebrauch gemacht.

Borel und Annett (am gleichen Institut wie Blair-Bell) haben beim Tierversuch die außerordentliche Wirksamkeit des Pb-Ions am Rattensarkom bestätigen können.

Wasserstoff.

Das Bestreben, die Ionenzusammensetzung des Milieus auf einfachstem Wege zu beeinflussen, gab zu einer Reihe von Versuchen Anlaß, die Haldane am Tiere und in der Klinik ausführte.

Haldane ging daran, die H'-Ionenkonzentration des Milieus zu verändern, sich des physiologisch am kräftigsten wirkenden H'-Ions zu bedienen.

Metalle in komplexer Form.

Dem Metallion ist es nach wie vor zugedacht, den Tumor zu beeinflussen; aber die chemische Gruppe, die dem Metall beigegeben ist, gewinnt jetzt an Bedeutung, man verlangt von ihr die Uebernahme des Transportes des Metallions an die Tumorzelle heran.

Selen-Eosinverbindungen.

Grundlegend für diese Richtung der Chemotherapie waren die bedeutsamen Versuche A. v. Wassermann's vor ungefähr 25 Jahren mit den Selen-Eosinverbindungen.

Angeregt durch die chemotherapeutischen Erfolge Ehrlich's bei gewissen Protozoenkrankheiten, versuchte Wassermann die Methode einer chemischen Beeinflussung auch auf die Krebszellen auszudehnen. Die Schwierigkeiten sind hier natürlich ungleich größer; während die antiprotistischen Mittel Ehrlich's parasitotrop und nicht organotrop sein müssen, handelt es sich bei diesen Versuchen darum, chemische Substanzen zu konstruieren, die im ausgesprochensten Sinne organotrop sein müssen; sie haben dabei die neugebildeten Geschwulstzellen, nicht aber die zum normalen Bestande des Organismus gehörigen Körperzellen anzugreifen.

Durch zielbewußte experimentelle Versuchsanordnung, die sich über etliche Jahre hin erstreckte, gelang es auch Mittel zu finden,

welche, in die Blutbahn injiziert, automatisch im Tumor aus dieser herausgehen und die wuchernden Krebszellen im lebenden Organismus zerstören.

Der Weg zu jenem Resultat war langwierig genug. Bei Experimenten, die A. v. Wassermann 1910 im Rudolf-Virchow-Spital, Berlin, mit Natrium telluricum und Natrium selenicum an Krebszellpräparaten anstellte, bemerkte der Forscher, daß sich das Selen oder Tellur nur an bestimmten Plätzen des Ca-Stückchens fixiert hatte. Es zeigte sich, daß diese Stellen dem Ort der Epithelzellen entsprechen, daß die Mittel sich innerhalb der Zellen, also der vitalsten Elemente des Tumors, niedergeschlagen hatten.

Es war Wassermann und seinen Mitarbeitern nun von vornherein klar, daß ein Mittel, das die Kenntnisse über die Möglichkeit der experimentellen Therapie von Tumoren irgendwie fördern sollte, nur ein solches sein durfte, das von der Blutbahn aus seine heilende Wirkung entfaltet. Als das Wesentliche muß so die Elektivität für die Tumorzelle erreicht werden, ohne die jeder Einfluß auf tiefer gelegene, von außen unerreichbare Tumoren und auf bereits versprengte Tumorkeime unmöglich wäre.

Nach den Anregungen Ehrlich's „baute A. v. Wassermann für die wirksame Substanz gewissermaßen Eisenbahnschienen im Organismus", auf denen sie an den Ort des Körpers gelangen kann, wo sie ihre Wirkung zu entfalten hat.

Wassermann wählte als Transportmittel für das Se. und Te. Farbstoffe.

Endlich war denn auch die Form des Präparats gefunden, die allen Anforderungen entsprach, eine in Wasser lösliche, äußerst empfindliche Selen-Eosinverbindung.

Wassermann war sich der Bedeutung seiner Forschungsergebnisse wohl bewußt.

An eine sofortige Verwendung der Methode für klinische Fälle glaubte Wassermann selbst nicht.

Aber der erste Schritt auf bisher unerforschtes Gebiet der Chemotherapie war mit A. v. Wassermann's Arbeit getan. Begriffe wie Tumoraffinität und Transporteur werden wissenschaftlich festgelegt, die Blutbahn als die günstigste Angriffsroute wird empfohlen. Das Pionierwerk hat nach allen Seiten hin anregend gewirkt.

Verschiedene andere Metalle.

Neuberg, Caspari und Löhe gingen auf dem von Wassermann begründeten Wege der Chemotherapie einen Schritt weiter. Die Anfänge ihrer Arbeiten blieben noch von Wassermann's Forschungen völlig unbeeinflußt; erst als dieser mit seinen Ergebnissen in die Oeffentlichkeit trat, sahen sie nun auch von dieser Seite manche ihrer Ueberlegungen bestätigt, außerdem konnten sie verschiedenes Brauchbare in ihre Versuchsanordnung übernehmen.

Die Idee, von der die neuartigen Experimente geleitet werden, ist begründet auf Untersuchungen, die Neuberg in den Jahren 1903 bis 1910 über die chemischen Vorgänge im Tumor angestellt hatte.

Neuberg konnte den Nachweis erbringen, daß in den Geschwülsten eine außerordentlich gesteigerte Fermenttätigkeit, ganz besonders eine Autolyse im besten Sinn des Wortes stattfindet.

Neuberg und Caspari versuchen deshalb die Autolyse der Tumorzellen aus sich selbst heraus zu steigern durch spezifische, an Ort und Stelle erzeugte Kräfte. Stoffe mit solcher Fähigkeit waren schon bekannt; das Radium, ferner die Schwermetalle und besonders die in kolloidaler Form auftretenden Verbindungen (Retri, Ascoli und Izar).

Neuberg und seine Mitarbeiter haben auch die verschiedensten Stoffe nach dieser Richtung hin erprobt: das Arsen, Antimon, Quecksilber, Gold, Platin, Rhodium, Ruthenium, Blei, Osmium, Kupfer, Zinn, Palladium und Iridium; am meisten befriedigten Kobalt und Silber.

Nach langen vorbereitenden Arbeiten wurde für die Metalle endlich eine geeignete Form gefunden, die mit relativer Ungiftigkeit eine spezifische Wirkung auf die Tumorzellen vereinigte.

Metallverbindungen, von denen das Metall wie Ag, Cu und Co hauptsächlich an Aminosäuren (Alanin) gebunden war, hatten, subkutan injiziert, auf Mäusegeschwülste nur einen geringen Einfluß; auf intravenösem Wege aber in die Blutbahn gebracht, nach dem Vorschlag von A. v. Wassermann, war der Effekt ein ganz gewaltiger.

Das Metall schlägt sich in amorpher Form in der Zelle nieder; die mikroskopische Untersuchung zeigt einwandfreies Verschwinden der Tumorzellen.

Die Nachteile, die diese Heilmethode in sich birgt, dürfen dabei nicht übersehen werden. Von Neuberg, Caspari und Löhe wurde wiederholt auf die Gefahren aufmerksam gemacht, die Sterblichkeit bei den Versuchstieren war vornehmlich in den ersten Zeiten beängstigend groß.

Den Metallpräparaten haftete zunächst, ähnlich wie den Selen-Eosinverbindungen Wassermann's, die Eigenschaft an, daß nämlich die Dosis efficax und Dosis letalis nahe beisammen liegen.

Neuberg selbst warnt dringend vor jeder utopistischen Hoffnung für die menschliche Therapie, er erklärt ausdrücklich, „die Ergebnisse hätten vorerst nur akademisches Interesse".

Allerorten sind die Arbeiten Neuberg's, Caspari's und Löhe's eingehend überprüft und teilweise auch weitergeführt worden. Einige amerikanische Autoren, Gaylord, Loeb und Fleischer, die in ihren Versuchen die Wirkung der Neuberg-Präparate bestätigt fanden, fügten noch interessante Einzelheiten bei.

Anwendung in der Klinik.

Pankow (Frauenklinik, Düsseldorf) und etwas früher Schindler machten einige Zeit von Selen- und Kupferpräparaten klinisch Gebrauch.

Pankow kam zu dem abschließenden Urteil, daß nach seinen Erfahrungen diese Metallpräparate für die Krebsbehandlung unbrauchbar sind.

Kritiken der Zeitgenossen an den Arbeiten von Wassermann und Neuberg (und dessen Mitarbeiter).

Es stellte sich heraus, daß der Transporteurbegriff, wie ihn Wassermann als erster, so glaubte man, geprägt und in die Wissenschaft eingeführt hatte, bereits 25 Jahre früher der medizinischen Welt in ähnlicher Form vorgeschlagen war: 1891 sprach sich Liebreich in einer Abhandlung über die Wirkung des Cantharidins dahin aus, daß dieses Mittel als spezifisches Kapillargift an besonders empfindlichen Stellen des Organismus reichliche Exsudation hervorrufe; damit diene es gleichsam als Motor für die wirksamen Stoffe, die von der Blutbahn aus dann in erhöhtem Maße am Krankheitsherde abgelagert würden. Ueber das Cantharidin wird noch später gesprochen.

Andere Autoren wieder konnten sich in ihren Kontrollversuchen von der Tumoraffinität der angegebenen Metallverbindungen gar nicht überzeugen.

Nach Walker und Wittingham sollte man also mit gefäßerweiternden Mitteln das gleiche Ziel erreichen können, vorausgesetzt natürlich, daß das Serum selbst tumoricide Stoffe enthält. Die beiden Autoren wollen auch bei experimentellen Mäusetumoren ebensogute Heilerfolge wie Wassermann, Neuberg erzielt haben.

Pentimalli kam gleichfalls auf Grund einer großen Zahl eigener Versuche zu der Anschauung, daß eine einigermaßen sichere und gleichmäßige Beeinflussung des Mäusekrebses mit den Präparaten Wassermann's und Neuberg's nicht erreicht werden konnte.

Andere tumoraffine Substanzen als Transporteure.

Viele Forscher haben sich damit beschäftigt, für das Selen und die anderen Metalle geeignete Komplexe zu finden, die mit einer ausgesprochenen Tumoraffinität eine erhöhte Stabilität und Verwendungsmöglichkeit verbinden könnten (im Gegensatz zu den Schwächen des Eosins).

Jod als Transporteur (und Arsen).

Velden hatte in langjähriger Arbeit die Verteilung von Jod in seinen organischen und anorganischen Verbindungen am Organismus von Mensch und Tier studiert; P. Ehrlich hatte ihm dazu den Weg gewiesen, indem er auf die Bedeutung der Kenntnis um die Arzneiverteilung im Körper als erster aufmerksam gemacht hatte.

v. d. Velden konnte unter anderem feststellen, daß, durch endogene Kräfte bedingt, bei Jodkalizufuhr das Jod in auffälliger Weise im Tumorgewebe aufgespeichert wird.

v. d. Velden schlägt deshalb vor, das Jod als „Steuer" (Wassermann hatte den Ausdruck „Schiene" dafür gebraucht) für tumorzerstörende Mittel zu verwenden.

Auch Erich Opitz hat das Jod als „Gepäckträger" für Arzneimittel empfohlen.

Eine ähnliche Rolle wie Jod spielt das Arsen. Blumenthal hat eine Tropie zu neoplasmatischen Gewebskomplexen für Arsen beim Hund- und Rattensarkom nachgewiesen.

Metalle in kolloidaler Form.

Schon bald nach den ersten Veröffentlichungen Wassermann's und Neuberg's über die Beeinflussung des Ca durch Metalle ist versucht worden, unter Beibehaltung des Charakters der Verbindungen die giftige Einwirkung des Metalls auszuschalten. Die toxische Gefahr, die allen metallischen Lösungen eigen ist, war zu bedeutend, als daß sie nicht der wissenschaftlichen Forschung allen Anlaß gegeben hätte, nach einer anderen zweckmäßigeren Form für das wirksame Metallion zu suchen.

So kam es, daß verschiedene Autoren die Metalle in den kolloidalen Zustand überführten und die neuen Lösungen auf ihre Brauchbarkeit für chemotherapeutische Zwecke hin prüften.

Neuberg und seine Mitarbeiter hatten zwar ebenfalls kolloidale Metallverbindungen in Erwägung gezogen, waren davon aber wieder abgekommen, weil sie darin eine toxische Wirkung, das Eintreten einer Koagulation des Bluteiweißes, befürchteten.

Derartige Vermutungen verwirklichten sich keineswegs, der Organismus verträgt im Gegenteil selbst erhebliche Mengen kolloidaler Metalldosen recht gut.

Kolloidales Elektroselen.

Im Vordergrunde stehen die verschiedenen experimentellen und klinischen Versuche mit kolloidalem Selen, als dem Metall, dessen spezifische Tumoraffinität wissenschaftlich als unumstößlich gesichert galt.

Das Präparat wurde in der gewünschten Form zum erstenmal von dem Laboratorium Clin, Paris, hergestellt.

Experimentelle Sicherstellung durch Duhamel.

Zunächst unternahm es Duhamel, im Tierversuch die Eigenschaften und die Wirkung des kolloidalen Selens in Erfahrung zu bringen.

Klinische Erfahrungen mit kolloidalem Selen.

Cade und Girard.

Ihre Erfahrungen verfügen über acht Fälle; diese waren entweder inoperabel oder Rezidive, weitest fortgeschrittene Leiden, palpable oder sichtbare Tumor.

Girard und Cade sprachen sich auch über den Wert des kolloidalen Elektroselens dahin aus, daß sie das Präparat in der von ihnen angegebenen Dosierung im allgemeinen für ein recht brauchbares Palliativmittel hielten, bei Fällen, wo chirurgische Hilfe nicht zu erwarten ist.

Bougeant.

Bougeant injizierte das Elektroselenium Clin ausschließlich intravenös.

Bougeant hält das Elektroselen in jedem Falle für angebracht, auch bei unzureichenden Kuren dürfe man mit dem Erfolg zufrieden sein. Als Vorbereitung zur späteren Operation oder als Kombinationsmittel zur Strahlenbehandlung lasse sich die Verwendung des Präparates gewiß rechtfertigen.

Galliot.

Galliot's Erfahrungen mit dem Elektroselen stimmen im wesentlichen mit denen Bougeant's überein.

Einige Zeit hindurch benützte er das Selenpräparat in einer etwas veränderten Form; er zog Methylenblau hinzu, das vermöge seiner erheblichen Diffussionskraft die Wirkung des Selens erhöhen sollte.

Galliot kam jedoch bald wieder davon ab, es zeigte sich, daß das neue Präparat gar keine Vorteile vor der unvermischten kolloidalen Selenverbindung hatte.

A. Blumenthal.

Bei ungefähr 40 Krebsfällen allerschwerster Art hat Blumenthal einen Versuch mit Elektroselen vorgeschlagen.

Unter so schlechten Bedingungen war von vornherein die Hoffnung eine geringe, etwas mehr zu erreichen als die Symptome zu mildern und den Ablauf der Dinge hinauszuzögern.

Als Palliativmittel hat sich denn auch die Methode recht gut eingeführt, unverhoffte Lebensverlängerung und Schmerzlinderung standen dafür ein.

Blumenthal ermutigten die Ergebnisse der Behandlung zu weiterem Gebrauch.

Andere Autoren.

Thiroix, Netter, Trinkler, Touche und viele andere mehr haben ihre Erfahrungen mit dem Clin-Präparat der Oeffentlichkeit mitgeteilt. Sie gehen in ihrer Meinung ungefähr dahin, daß das Elektroselen zwar kein Ca-Heilmittel, aber ein einfaches, sicheres, nicht zu teures Palliativ und Adiuvans sei, das bei der Behandlung inoperabler Geschwülste nicht vermißt werden kann.

Gegner der Behandlungsmethode mit Elektroselen.

An solchen hat es nicht gefehlt. Walter und Philipps mußten an ihren Fällen die Beobachtung machen, daß die Reaktionen auf die Einspritzungen gar nicht von der leichten Seite genommen werden dürfen, die mäßigen Erfolge mit dem Präparat berechtigen nicht, die gefährlichen Nebenwirkungen dafür hinzunehmen.

Selen-Jodmethylenblau.

Braunstein zog bei der Behandlung des Krebses zum Elektroselen noch andere Stoffe hinzu, die leicht diffundieren, eine Affinität

zu den Tumorzellen besitzen und dazu noch die Autolyse steigern: das Jod und das Methylenblau.

Braunstein sah bei der Unschädlichkeit seiner Methode Aussicht auf allgemeine Anwendung in der Krebstherapie.

Jodcerium.

Lewin hat in neuerer Zeit erst wieder nach dem Vorbild van der Velden's das Jod in seiner tumoraffinen Eigenschaft herangezogen, er hat mit einer Jodceriumverbindung bemerkenswerte Erfolge bei Krebskranken erzielt.

Das Jod dient dem Tumorzellen zerstörenden Cerium als Schiene.

Strauß äußerte zu dieser Methode seine Bedenken, theoretisch wäre ein Einfluß wohl möglich; es sei aber recht zweifelhaft, ob sich in Wirklichkeit diese Reaktion der chemischen Körper in der gewünschten Weise vollziehe.

Bleiverbindungen (Blair-Bell).

Um es gleich vorwegzunehmen, die Frage nach dem brauchbarsten Bleipräparat ist bis jetzt noch nicht gelöst. Trotz der bekannten Giftwirkung von Pb. darf auf eine, wenn auch geringe, Ionisation des Präparates nicht verzichtet werden; denn nur in ionisiertem Zustande ist das Metall therapeutisch wirksam, während das kolloidale Präparat zwar nicht besonders toxisch ist, aber in therapeutischer Hinsicht viel von seiner Wirkung verliert. Das Ideal wird beiden Forderungen gerecht werden müssen: mit absoluter Ungefährlichkeit für den Organismus eine spezifische Wirkung auf das Tumorgewebe zu verbinden.

Blair-Bell gebührt das Verdienst, die medizinische Welt auf diese neue Möglichkeit der Krebsbehandlung hingewiesen zu haben. Praktische Erfahrungen, wie sie übrigens schon längst allgemein bekannt, doch niemals irgendwie ausgewertet waren, machten Blair-Bell auf eine Erscheinung aufmerksam, den Abortus bei Bleivergiftung. Bei eingehender Untersuchung ergab sich, daß das Metall sich in den Trophoblasten ablagert und dort Blutungen und Nekrose erzeugt.

Der Forscher fand nun in den biologischen Eigenschaften des Trophoblasts und des Krebsgewebes verwandte Beziehungen heraus: destruierendes und infiltrierendes Wachstum, Einwuchern in die Gefäße, geringe Differenzierung.

Blair-Bell war damit ein Fingerzeig für eine brauchbare Krebsbehandlung gegeben: wenn die Chorionzellen auf Pb. deutlich ansprachen, so mußte das Pb. analog auch Tumorgewebe im Organismus angreifen. (Hoffmann, U.S.A., fand unter 25 000 Bleiarbeitern keinen einzigen Ca-Fall!)

Für eine derartige Annahme sprach außerdem eine weitere Tatsache, die sich aus Untersuchungen der physisch-chemischen Verhältnisse der betreffenden Zellarten ergeben hatte. Die Geschlechtszellen, die Embrionalzellen sowie die Tumorzellen weisen außer-

ordentlichen Phosphatidreichtum — besonders Lezithin — auf; Folge davon ist, daß in Phosphatiden auflösbare Stoffe sich gewaltig in der Tumorzelle anhäufen können. Abnormer Wassergehalt und erhöhte Permeabilität gehen damit Hand in Hand.

Bei der Lipoidlöslichkeit des Metalls ist deshalb eine Ablagerung unschwer zu erreichen. Die Selektivwirkung des Pb. auf jene Gewebsarten ist damit auch genügend erklärt.

Die Anfänge der Forschungen auf diesem Gebiete am Blair-Bell-Institut gehen zurück bis in die Jahre 1905 bis 1909. Ein ungeheures Versuchsmaterial wurde dazu aufgeboten, für die theoretischen Ueberlegungen im Pflanzen- und Tierexperiment praktische Belege zu erbringen.

Seit Ende 1920 finden die Pb.-Präparate unter Leitung von Blair-Bell Anwendung in der Klinik.

Die Schwierigkeiten auf der Suche nach dem besten Präparat sind schon angedeutet worden. Bis 1924 war eine nicht völlig kolloidale Pb.-Lösung in Gebrauch; man versuchte es auch mit Bleijodid in Verbindung mit Thyreoidin und mit Hämoglobin (um das Blut und die blutbildenden Organe vor Schaden zu bewahren), allerdings ohne Erfolg. Pb.-Oleat, intramuskulär injiziert, wurde nicht absorbiert.

In den letzten Jahren einigte man sich auf eine Form des Präparates, die den klinischen Anforderungen einigermaßen gerecht wurde: eine gute elektrische Suspension von metallischem Pb. in H_2O-Medium.

Die Schwierigkeiten in der Behandlung liegen einmal in den besonderen Eigenschaften des Präparates. Die Giftwirkung des Pb. auf die einzelnen Zellarten des Organismus kann bisweilen ernste Formen annehmen, vornehmlich das normal wachsende Gewebe ist gefährdet — der von Krebs befallene Körper ist allerdings meist ausgewachsen. Auf der anderen Seite ist es der Tumor selbst, der durch seine verschiedene Größe und Beschaffenheit eine einfache Schematisierung der Kur unmöglich macht. Niemals kann mit Sicherheit bestimmt werden, ob eine gewisse Menge des Präparats für die Vernichtung aller Krebszellen genügt, ob überhaupt die Blutgefäße ausreichen, das Medikament an den Tumor heranzubringen. Es wird deshalb als selbstverständlich erachtet, daß die Einleitung einer solchen Kur nur geübten Aerzten mit langjähriger Erfahrung auf diesem Gebiete überantwortet wird. Nur eine genaue Beobachtung des Patienten auf größere Zeit hinaus bürgt für einen gesicherten Erfolg.

Für die Brauchbarkeit des Pb.-Präparates stehen die verzeichneten Erfolge ein, die Methode ist eines weiteren Ausbaues wert; denn eine Täuschung bei den klinischen Beobachtungen ist fast auszuschließen.

Kolloidales Kupfer.

Das Kupfer hat in der Geschichte der Krebsbehandlung immer schon eine große Rolle gespielt. Die Forschungsergebnisse von Was-

sermann und Neuberg ließen nun von neuem auf dieses Metall zurückgreifen.

Ein erster Versuch mit diesem Kolloidpräparat am Menschen ist in Amerika von Loeb, M. Clurg und Sweek unternommen worden, über den Wert der Methode ist von dieser Seite nichts mehr verlautet worden.

Cuprase.

Unbeeinflußt von den bereits vorhandenen Forschungsergebnissen, mehr aus rein praktischen Erwägungen heraus, griff Gaube du Gers eine kolloidale Kupferverbindung zur Ca-Behandlung auf, die Cuprase, das Kolloid von Kupferoxydhydrat.

Die Wirkung der Cupraseinjektion war nach den Beobachtungen des Autors eine vorzügliche.

Gaube suchte sich die Wirkung des Kupferpräparats aus einer elektiven Beeinflussung des Lezithins der Krebszelle zu erklären.

O'Brien verwandte in vier Fällen Cupraseinjektionen.

Moulin verordnete bei einer Lebermetastase eines rezidivierenden Brustkrebses Injektionen mit Kolloidkupfer.

Lèche machte von Erfolgen in einigen wenigen Fällen Mitteilung.

In Deutschland hat man von dem Kupferpräparat nur wenig Gebrauch gemacht. Erstmalig übernahmen vom Ausland Wolze und Pagenstecher die Cuprase. Allerdings fügten sie der Injektionskur gleichzeitig eine intensive Strahlenbehandlung bei. Eine Beurteilung des Wertes der einzelnen Methoden war damit hinfällig; die beiden Autoren betonten aber in ihrem Berichte ausdrücklich, daß eine Strahlentherapie allein niemals die schönen Resultate dieser Kombination hätte aufweisen können.

Mißerfolge bei Cuprasebehandlung.

An Berichten über gänzliches Fehlschlagen der Cupraseinjektionen fehlt es wie bei allen anderen Heilmethoden nicht.

Verschiedene französische Autoren, Borde, Durodié, Labeau, Boucaud und andere mehr, haben gar keinen Fortschritt zur Heilung des Leidens bemerken können.

Ein Amerikaner, R. Weil, wollte sogar im Verlaufe der Cuprasebehandlung eine erhebliche Verschlimmerung des Krankheitsbildes festgestellt haben; die Schuld daran sollte die starke Reaktion tragen, die das Kupferpräparat immer hervorrufe und durch die der geschwächte Organismus des Patienten weiter geschädigt werde.

Aehnlich lauten die Erfahrungen von Cooper.

Ch. Reid konnte Cooper's Erfahrungen mit Cuprase ganz bestätigen.

U. W. Lowman fand zwar, daß die Einspritzungen von seinen Kranken ohne Beschwerden vertragen wurden, der Erfolg blieb ebenfalls aber gänzlich aus.

Nicht ganz so abweisend verhielten sich wieder andere Autoren gegen das Kupferalanin; Donelan und Shaw-Mackenzie gestanden dem Präparat eine gewisse Bedeutung als Palliativ zu, eine Krebsbehandlung mit diesem Mittel allein sei aber nicht denkbar.

Kolloidales Silber (Kollargol).

W. Kausch hatte sich mit dem Kollargol auf die Empfehlung von anderer Seite hin näher beschäftigt und war mit den Erfolgen, die er bei septischen Infektionen erzielte, recht zufrieden gewesen.

Als dann Neuberg, Caspari und Löhe in der Berl. Med. Gesellschaft über Heilversuche an geschwulstkranken Tieren mittels tumoraffiner Substanzen berichteten, dabei auch die Wirksamkeit des Silbers hervorhoben, kam Kausch auf den Gedanken, seine Erfahrungen über das Silberkolloid im Sinne einer Ca-Therapie auszuwerten.

An verschiedenen klinischen Fällen haben Kausch, Fehde und noch einige andere das Mittel ausprobiert; inoperable, absolut hoffnungslose Krebsleidende wurden dazu hergenommen, sonst wäre die Verzögerung einer aussichtsreicheren Therapie nicht zu verantworten gewesen.

Ein abschließendes Urteil über die Heilkraft des Präparats bei bösartigen Neoplasmen abzugeben, dem ging Kausch vorsichtigerweise aus dem Wege; die gefährlichen Nebenwirkungen des Kollargols mußten ihm immerhin Bedenken machen.

Kolloidale Goldsalze.

Karl Lewin ist darangegangen, mit Goldpräparaten den Krebs zu behandeln.

Aus den Erläuterungen, die Caspari und Neuberg über die Anwendung kolloidaler Metallverbindungen in der Ca-Therapie gegeben hatten, ging hervor, daß sich die Beeinflussung des Tumors durch streng lokalisierte Blutungen im oder am Krankheitsherd bemerkbar macht; die Wirksamkeit des Mittels hängt von der Gefäßversorgung des Tumors einigermaßen ab.

Lewin glaubte nun, gleiche Resultate zu erzielen, wenn eine Substanz, intravenös injiziert, ganz besonders auf die Blutgefäße einwirke.

Durch Arbeiten von Heubner war vom Goldsalz bekannt, daß seine tödliche Wirkung auf einer Kapillarvergiftung des Organismus beruhe, während die Organzellen völlig unberührt bleiben; abundante Blutungen durch das zerstörte Kapillarsystem verursachen den Tod.

Lewin fügte die einzelnen Bausteine geschickt zusammen; er injizierte Krebstieren Goldpräparate.

Die Wirkung beim Mäuse-Ca war verblüffend.

Daß die Behandlung mit Goldkolloid auch in den Kliniken Eingang gefunden hat, davon ist nirgends etwas zu finden. Jedenfalls hat man sich an der Giftigkeit des Präparates gestoßen.

Andere Ansichten über die Wirkungsweise kolloidaler Metalle.

Daß die Kolloidmetalle für die Krebsbehandlung einigermaßen in Betracht kommen, ist aus den angeführten Berichten wohl ersichtlich. Von einem gänzlichen Versagen dieser Therapie hat auch kaum jemand etwas verlauten lassen; es gibt aber verschiedene Autoren, die an die spezifische Wirkung der kolloidalen Metallverbindungen

nicht recht glauben wollen; sie stellen mit der Ueberführung der Körper in den kolloidalen Zustand den besonderen Einfluß auf die Tumorzellen in Frage.

Nach ihrer Ueberzeugung liegen vielmehr die Erfolge bei der praktischen Verwendung der Metallkolloide in einer allgemeinen Einwirkung auf den Organismus.

Kolloidaler Schwefel.

Eine Verwendung des Kolloidschwefels beim menschlichen Ca ist bisher nicht erfolgt; ein Versuch am Menschen wurde als zu gewagt abgelehnt, wenn auch die Resultate im Tierexperiment befriedigt hatten.

Izar und Basile haben sich eingehend damit beschäftigt, die Wirkung des kolloidalen Schwefels an der tumorkranken Ratte zu erproben.

Ein anderer Forscher, Faginoli, nahm für das Schwefelpräparat auch noch die Fähigkeit an, die Autolyse von Geschwulstgeweben zu aktivieren.

Werner und Szecsy, Heidelberg, haben die Angaben Izar's über die Wirkung des kolloidalen Schwefels an eigenen Versuchen nachgeprüft; sie nahmen dazu das Präparat Thiarsol aus dem Laboratorium Clin.

Silikate.

Schuh und Benedikt konnten für Silikate eine elektive Tumoraffinität mit ausgedehnter Zerstörung der Geschwulstzellen im Tierexperiment dartun.

Zeller hat das Kalium- und Natriumsilikat geradezu als Spezifikum gegen Krebs empfohlen.

Die Erfahrungen anderer Kliniken (Werner, Heidelberg) konnten jedoch keinen Erfolg sehen.

Organische Komplexe.

Organische Verbindungen vermögen in d e r Weise den Tumor anzugreifen, daß sie die biochemischen Prozesse, die sich im Geschwulstgewebe abspielen, auf irgendeine Art beeinflussen oder vom Tumor besonders stark absorbiert werden, was eine Erstickung des Krebsgewebes zur Folge hat.

Organische Metallverbindungen.

In dem vorausgehenden Teil der Arbeit hatte bei den verschiedensten Behandlungsmethoden das Metall in den Präparaten die Hauptrolle innegehabt; ihm fiel die eigentliche Aufgabe der Tumorbekämpfung zu, während der angegliederten chemischen Gruppe das Moment der Wegbereitung zum erkrankten Gewebe anheimfiel.

Diese Rollenverteilung wird bei den organischen Metallpräparaten, wie sie im folgenden nun Erwähnung finden sollen, durchaus nicht mehr so eingehalten; dem organischen Komplex — vor

allem organische Verbindungen erweisen sich als besonders geeignet — wird die ganze Aufmerksamkeit zugewandt, in dem das Metall nur mehr als Faktor zweiter Ordnung hinsichtlich der therapeutischen Bedeutung enthalten ist.

Der Grund für diese neue Einstellung mag in der Forderung wurzeln, die man jetzt an ein therapeutisch wirksames Mittel stellen zu müssen glaubt: chemische Verwandtschaft zum Tumor und Tumorstoffwechsel. Damit wäre die Möglichkeit gegeben, in das Getriebe des Krebsgewebes einzugreifen und die Lebensvorgänge in der Geschwulst in eine gewünschte Richtung zu lenken.

Antimon und Wismut in Verbindung mit Kohlenwasserstoffen.

Ishiwara übergab 1924 in einer Arbeit die Ergebnisse im Tierexperiment über diese Metallverbindung der Oeffentlichkeit.

Er hatte die Wirkung der Röntgenbestrahlung durch Metallgaben unterstützen wollen, war davon aber enttäuscht worden. Dafür zeigte sich zufällig, daß eine Verbindung von Antimon oder Wismut mit aliphatischer Karbonsäure unerwartet gute Erfolge in der Krebsbehandlung aufwies — und dies zwar ohne gleichzeitige Bestrahlung.

Ishiwara gelang es auch, das Ratten-Ca zu beeinflussen.

Von anderer Seite (Watermann) lauten die Ergebnisse aus nachprüfenden Untersuchungen weniger überzeugend; ein gewisser Einfluß des Präparats auf das Tumorwachstum wird nicht abgestritten, eine spezifische Zerstörung des Krebsherdes blieb gar nicht selten aus, von einer völligen Heilung ganz zu schweigen.

Von einer klinischen Verwendung wird nicht berichtet.

Organische Bleipräparate.

Verschiedene Kliniken (Antoni van Leeuwen-hoek-Huis) haben für die Ca-Behandlung nach dem Blair-Bell-Prinzip das Blei hergenommen, um es an organische Komplexe anzugliedern.

Nach den kurzen Berichten zu schließen, war von Erfolgen nicht viel zu spüren.

Silber in Verbindung mit Farbstoffen.

Lewin hat mit Argoflavin, einer Verbindung von Ag. und Trypoflavin, zuweilen günstige Beeinflussung maligner Tumoren beobachtet.

Arsenverbindungen.

Das Arsen erfreut sich schon seit langer Zeit einer ausgedehnten Verwendung in der Krebstherapie. Man hat angenommen, daß das As. elektiv die Zellen der bösartigen Geschwülste schädigen könnte.

Atoxyl.

Das Atoxyl wurde von verschiedenen Autoren benützt und auf seine Wirkung hin beobachtet (Blumenthal, Fränkel, Czerny).

Sarkome ließen sich in geringem Maße beeinflussen. Karzinome dagegen gar nicht.

Salvarsan und Neosalvarsan.

Czerny und Caan beschäftigten sich insbesondere mit diesen As-Präparaten. Salvarsan ließ sich intravenös und intratumoral, in Einzelfällen auch intramuskulär injizieren. Die intratumorale Einspritzung zeigte die größte Wirkung, ausgedehnte, den Tumor in gewissem Grade elektiv zerstörende Nekrosen resultierten.

Bei intravenöser Applikation wurde der Tumor nicht nekrotisiert, sondern erweicht und zur Resorption gebracht.

Czerny verabfolgte gewöhnlich vier Injektionen in 3 bis 4 Wochen, dann eine längere Pause bis zur nächsten Kur.

Volle Heilungen wurden nicht erzielt, da der letzte Rest des Tumors mit den zulässigen Dosen nicht mehr beeinflußt werden konnte. In gleicher Weise wurde auch das Neosalvarsan verwendet.

Blumenthal hat ganz besonders die Kombination von Atoxyl und Acidum arsenicosum empfohlen.

Von wesentlicher Bedeutung für den Erfolg dieser Behandlungsmethoden ist sicherlich die Eigenschaft des Arsens, auf die allgemeinen Lebensvorgänge im Organismus kräftigend einzuwirken, was sich in der Gewichtszunahme, Besserung des Appetits, Reizung der blutbildenden Organe und Hebung der Abwehrkräfte äußert.

In diesem Sinne hat auch Spude von Arsen Gebrauch gemacht, selbst wenn er die Wirkung desselben als Kapillargift noch mit in Rechnung zog.

Es ist damit allerdings recht zweifelhaft geworden, ob die Arsenbehandlung der malignen Geschwülste als Chemotherapie im engeren Sinn angesehen werden darf; besonders deswegen, weil eine Speicherung im Tumorgewebe überhaupt nicht stattfindet.

Kokainderivate.

Versuche mit diesen Substanzen scheinen ganz vereinzelt geblieben zu sein (Spieß).

Cantharidin.

Liebreich unternahm den Versuch, ob sich nicht für den Organismus eine Dosis des Cantharidins finden ließe, bei welcher die Kapillaren mit geringerem Widerstand eine Exsudation bzw. Schädigung zeigen, die im normalen Gewebe erst bei Ueberdosierung in Erscheinung treten. Das labile Gefäßsystem im Tumor bot die Möglichkeit die Krebsgeschwulst anzugreifen.

Diese Methode als chemotherapeutische Maßnahme anzusprechen, kann ebenfalls in Frage gestellt werden.

Farbstoffe.

In den letzten Jahren richtete sich das Interesse der Experimentalforschung auch auf die Untersuchung gewisser Farbstoffgruppen; die Wirkung einzelner typischer Vertreter aus ihrer Reihe, des Fuch-

sins, des Lichtgrüns und des Wasserblaues, wurde von verschiedenen Autoren, Karczag, Engel u. a. m., einer genauen Prüfung unterworfen.

Systematische Untersuchungen haben sich vorerst nur auf ganz vereinzelte Substanzen der Farbstoffreihe erstreckt, bei der Wichtigkeit des Problems erscheint eine genaue Durchforschung ihrer Eigenschaften und Wirkung dringend notwendig.

Von größtem Interesse für die medizinische Welt sind natürlich jene Farbstoffe, deren Wirksamkeit in der Krebsbehandlung bereits klinisch begutachtet worden ist: das Methylenblau, Isaminblau, Trypanblau.

Methylenblau.

Bei der Besprechung der Verwendungsmöglichkeiten des kolloidalen Elektroselens in der Tumortherapie ist bereits angeführt worden, daß Braunstein, Moskau, zu dem Metallkolloid das Jod und das Methylenblau hinzugezogen hat.

Isaminblau.

Tierexperimentelle Arbeiten über das Isaminblau sind bereits von Goldmann, einem Mitarbeiter Ehrlich's, ausgeführt worden.

Roosen hat sich jetzt eingehend mit diesem Farbstoff beschäftigt, er stützt sich auf die Erfahrungen Goldmanns'.

Das Isaminblau allein wird vom Körper nicht ausgeschieden, sondern von der gefärbten Zelle zerstört.

Gegen Aenderung der Oberflächenspannung und der Wasserstoffionenkonzentration der Gewebsflüssigkeit sind die Tumorzellen äußerst empfindlich, und gerade dies resultiert ja aus dem Farbstoffabbau. Eine nach Roosen einleuchtende Deutung für die klinische Beobachtung der Tumorrückbildung durch die Isaminblaueinlagerung ist damit gegeben.

Roosen tritt dafür ein, daß mit dem Isaminblau die Forderung der Chemotherapie erfüllt sei, die eine Substanz verlange, die bei völliger Ungiftigkeit auch für den kachektischen Krebskranken imstande sei, die Geschwulst wirksam zu bekämpfen; die zweckmäßigste Verwendung und die Heilungsmöglichkeit müsse erst noch sichergestellt werden.

Trypanblau.

Opitz (Freiburger Schule) hat die Trypanblautherapie erstmalig in die Klinik eingeführt.

Von seiner Methode der Krebsbehandlung hätte man sich viel versprechen können, war er doch von dem Gesichtspunkt ausgegangen, eine erfolgreiche Krebsbekämpfung könne nur von ganz breiter Grundlage aus durchgeführt werden, man habe es mit keinem örtlich beschränkten Krankheitsherd zu tun, das Leiden sei vielmehr im Organismus festgefressen; der Heilplan müsse daher den ganzen Körper berücksichtigen.

Andere organische Verbindungen.

Mit vielerlei Substanzen aus der organischen Chemie sind Behandlungsversuche an malignen Geschwülsten unternommen worden.

Näher darauf einzugehen lohnt sich kaum; denn entweder war der Erfolg ausgeblieben oder die Versuche über die Wirksamkeit des Mittels sind noch nicht über Anfänge hinausgekommen (Antoni van Leeuwen-hoek-Huis, Nakahara).

Cholin als Kombinationstherapie zur Bestrahlung.

Die Chemotherapie bemüht sich, Substanzen ausfindig zu machen, die auf bestimmte Zellarten spezifische Wirkung ausüben. Dem Ideal einer ausgesprochenen Elektivität stehen aber praktisch mannigfache Hindernisse entgegen, bald liegen die Schwierigkeiten in der Verdauungsmöglichkeit für den menschlichen Organismus, oder das Präparat wird den Anforderungen nicht ganz gerecht. Der Gedanke, das Ziel einer vollständigen Vernichtung des Tumors gleichzeitig auf mehreren Wegen zu erreichen, mit wesensverschiedenen aber gleichgerichteten Heilmethoden das Krebsleiden zu bekämpfen, liegt naturgemäß sehr nahe.

Die besonderen Vorteile in der Anwendung einer kurzen Kombinationstherapie liegen darin, daß sich wohl der Nutzeffekt der verschiedenen Heilmethoden zu summieren vermag, die unangenehmen Nebenwirkungen, die schließlich jedem Mittel anhaften, müssen aber auf möglichst weitem Gebiete zerstreut bleiben, so daß hier eine Kumulation ausgeschlossen bleibt.

Die klinische Praxis hat bei der Dringlichkeit des Problems alle möglichen Kombinationen versucht.

Die Chemotherapie wird entweder zur Einleitung einer kombinierten Behandlung herangezogen oder umgekehrt, der Chemotherapie geht eine chirurgische oder radiologische Behandlung voran. Die Chemotherapie bezweckt dann nur die Beeinflussung zurückgebliebener Tumorreste, insbesondere die Verhütung von Rezidiven. Der vorhergehende chirurgische Eingriff kann ferner dadurch von wesentlicher Bedeutung sein, daß mit der Entfernung des größten Teils des Tumorgewebes das Wirkungsfeld für die nachfolgende chemotherapeutische Aktion verkleinert wird, dem Organismus eine allzu gewaltige Ueberschwemmung mit toxischen Abbauprodukten, die beim Tumorzerfall frei werden, nicht mehr zugemutet zu werden braucht. Die Aussichten für einen günstigen Erfolg werden auf diese Art und Weise wesentlich verbessert; leider sind die Resultate für die theoretische Forschung wenig brauchbar, da sich für die Beurteilung des Wertes der einzelnen Heilungsfaktoren kein Anhaltspunkt ergibt.

R. Werner (Heidelberg) hatte im Verein mit anderen Autoren bei Untersuchungen über die Wirkung der Gewebsbestrahlung gefunden, daß die Strahlen direkt auf das Lezithin einwirken dadurch, daß es auf den Einfluß der Fermente besser reagiert und folglich Autolyse eintritt. Die Zerfallsprodukte des Lezithins rufen wieder durch ihre Giftwirkung die Zerstörung des Gewebes hervor.

Werner injizierte Tieren mit Radium vorbehandeltes Lezithin unter die Haut und erhielt lebhafte örtliche Entzündungsreaktionen mit Nekrose im Gefolge. Es gelang ihm im Experiment, sämtliche

Phasen einer Bestrahlungsreaktion zu wiederholen, in einzelnen Fällen auch dieselbe Inkubationszeit einzuhalten.

Es stellte sich weiter heraus, daß unter den Zersetzungsprodukten des Lipoids das Cholin am wirksamsten ist.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen brachte Werner auf den Gedanken, durch Cholin „eine chemische Imitation" der Strahlenwirkung am erkrankten Organismus hervorzurufen. Viele Cholinpräparate wurden verwendet.

Die Cholingaben werden außerdem mit kolloidalen Schwermetallen kombiniert, um die therapeutische Wirkung zu verstärken.

Die erzielten Erfolge im Tierversuch waren befriedigend genug, um zu weiteren Forschungen zu ermuntern.

Die gesicherte Basis im Experiment ermutigte zum nächsten Schritt: die Methode am klinischen Material anzuwenden.

Eine Cholinbehandlung an Ca-Kranken allein kam aber für Werner und seinen Mitarbeiter Szecsy von vornherein gar nicht in Frage; es lag doch nichts näher, als zur Strahlentherapie zu greifen, die zwar wesensfremd, aber in ihrer Wirkung ganz ähnlich ist.

Die Resultate ließen anfangs alles zu wünschen übrig.

Erst als das borsaure Cholin herangenommen wurde, änderte sich das Bild, da dieses Präparat der „chemischen Imitation" der Strahlenwirkung am nächsten kam. Werner konnte bereits im Jahre 1912 von mehreren recht eindrucksvollen Erfolgen bei klinisch festgestellten inoperablen Fällen berichten.

Die Intensität der Behandlung ist dabei von entscheidender Bedeutung. Zur Verstärkung der Wirkung wird die Lösung außerdem noch mit Metallkolloiden gemischt.

Im übrigen hält Werner an dem Grundsatz fest, alles Geschütz im Kampf gegen den Krebs aufzufahren, mit allen erdenklichen Methoden, in vernünftiger Zusammenstellung natürlich, den Angriff zu verstärken: elektrische Verfahren, wodurch der Tumor für die Strahlenwirkung durch Reizung sensibilisiert wird oder durch Verkochung möglichst weit zerstört wird, selbstverständlich in ganz besonderem Maße chirurgische Unterstützung, die oft auf einfachstem Wege das Gröbste zu beseitigen imstande ist.

Neue Wege der Chemotherapie.

Die weitere Erforschung des Biochemismus der Tumorzelle eröffnet sicher neue Perspektiven für die Therapie. Eine genaue Kenntnis des physiologisch-chemischen Geschehens in der Krebszelle gibt erst der Chemotherapie den festen Boden zum Eingreifen; eine solche gesicherte Basis ist unbedingte Voraussetzung für das, was Ehrlich von der Chemotherapie gefordert hat, „chemisch zu zielen".

Eine recht prägnante Abnormität in der physisch-chemischen Zusammensetzung des Tumorgewebes zeigt sich in der abweichenden Haltung gegenüber den Zuckern; die Kohlehydrate sind die wichtigste Kraftquelle für den Organismus und auch für die Tumorzelle, die Art ihrer Verbreitung ist von ungeheurer Bedeutung. Es zeigt sich — und wir verdanken diese Erkenntnis vorzüglich den

Arbeiten Warburgs —, daß hier fundamentale Unterschiede vorliegen zwischen dem Verhalten von Tumorzelle und Körperzelle, namentlich was das glykolytische Vermögen in Sauerstoffatmosphäre betrifft.

Aus der Bestimmung der glykolytischen Eigenschaft ist damit eine quantitativ erfaßbare Methode entstanden, die genau studiert und sogar der Therapie des Tumorprozesses nutzbar zu machen versucht wurde.

Der Tierversuch (Ratten-Ca-Warburg) bestätigt diese Ueberlegungen durchaus.

Therapeutische Maßnahmen in Art einer Herabsetzung der Sauerstoffspannung sind beim Menschen natürlich nicht durchführbar; der andere Weg, das Problem aufzugreifen, bliebe nach Warburg aber offen, durch möglichst große Herabsetzung der Zufuhr von Zucker (Blutzucker) die Tumorzellen „auszuhungern".

Ueber die Entstehungsbedingungen dieser gewiß auffälligen Tumorglykolyse ist eine genauere Kenntnis bis jetzt noch nicht vorhanden.

Folgt man diesem Fingerzeig noch weiter, so tauchen neue Möglichkeiten auf, die in das Gebiet der homonalen Therapie und des Immunitätsproblems des Krebsleidens hinüberführen.

Die Zahl der chemotherapeutischen Versuche zur Heilung des Krebses ist eine recht große, die Vielseitigkeit all der Maßnahmen gibt ein abwechslungsreiches, buntes Bild. Der Schluß liegt freilich nahe, daß keine Methode ein allgemeinbefriedigendes Resultat gezeitigt hat; das eifrige Suchen nach immer neuen Wegen der Behandlung bestätigt das.

Den Wert der einzelnen Heilmittel richtig abzuschätzen, ist gar nicht leicht; gegen die allermeisten spricht die kurze Dauer ihrer Verwendung; so schnell sie kamen, verschwanden sie auch wieder im breiten Strom des Alltäglichen, Unbedeutenden.

Ein kleiner Rest nur konnte vor der Kritik der fortschreitenden Zeit bestehen bleiben; einzelne Methoden, wie die Bleibehandlung Blair-Bells, Werners kombinierte Cholintherapie, die Isaminblaubehandlung und einige andere mehr konnten bis jetzt berechtigten Standpunkt behalten.

Der Lokaltherapie sind allerdings gewisse Grenzen der Heilungsmöglichkeit gesetzt, die zu überschreiten ihr die Beschränktheit ihres Wirkungskreises verbietet. Aehnlich der Chirurgie, aber mit dem Vorzug der schonungsvolleren Methode, könnte es ihr vielleicht einmal gelingen, den Tumor örtlich anzugreifen und zur Auflösung zu zwingen; die Anfänge sind dazu schon gemacht.

Aber das große Gebiet einer geeigneten Therapie am Gesamtorganismus ist noch wenig berücksichtigt worden — ein pium desiderium sei es bis jetzt geblieben, meint Strauß.

Hier ist die Chemotherapie vor die unendlich wichtige Aufgabe gestellt, durch Heilungsfaktoren allgemeiner Art dem bedrohten Organismus an die Hand zu gehen, entweder sich direkt am Kampfe

gegen den Tumor und dessen Giftstoffe zu beteiligen oder auf indirektem Wege sämtliche Abwehrkräfte im Körper zu alarmieren.

Da es auch recht wahrscheinlich ist, daß die Allgemeinwirkungen im Organismus zum Teil auf die Funktionen der endokrimen Drüsen zurückzuführen sind, wird sich die Chemotherapie gleichfalls mit der spezifischen Beeinflussung dieses Systems beschäftigen müssen.

Von einer entgültigen Lösung des Krebsproblems sind wir ja noch weit entfernt. So wie die Verhältnisse heute liegen, sollte auf keine Waffe im Kampfe gegen den Krebs verzichtet werden; im Gefolge der Chirurgie und insbesondere der Bestrahlung vermag auch die Chemotherapie mitzuhelfen und beizusteuern zur Vernichtung der furchtbaren Krankheit. Gerade in der Unterstützung der Strahlentherapie scheint für die Zukunft Vielversprechendes zu liegen.

Allein das Karzinon anzugehen und zur Heilung zu bringen, das übersteigt wohl die Kraft der Chemotherapie; aber als wertvoller Bundesgenosse der anderen Krebswaffen, dazu scheint sie wohlgeeignet.

Ich fühle mich verpflichtet, Herrn Professor Dr. Voltz nochmals für seine liebenswürdige Ueberlassung des Themas und seine Ratschläge meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 5. Mai 1907 wurde ich, Oskar Schnitzler, als Sohn des prakt. Arztes Dr. Anton Schnitzler und seiner Ehefrau Therese, geb. Riefler, in Nesselwang geboren. Ich besuchte die Volksschule und das hum. Gymnasium St. Stephan zu Augsburg. Nach Erlangung der Reifeprüfung studierte ich Medizin in München, Kiel und Würzburg. Am Ende des Wintersemesters 1928 bestand ich in Würzburg das Physikum. Meine klinischen Semester verbrachte ich in Wien, Kiel und München. Im Frühjahr 1931 legte ich mein Staatsexamen in München ab.

Bernhardt: Ztschr. für Krebsf. 1924 p. 348, 1928 p. 221.
Blair-Bell: Lancet 1924 9. 2., 1925 p. 1003, 1925 p. 793, 1926 p. 537, 1929 28. 9.
Blumenthal: D. Med. Wschr. 1910 p. 2275.
Bougeant: Congr. internat. de path. comp. Paris, 1912 2. p. 761.
Braunstein: B. Kl. Wschr. 1913 Nr. 24.
Bürstenbinder: Chemikerz. Naturw. Umschau 1927 Nr. 1.
Cade und Girard: Lyon medical, 1912 30. 4.
Cooper: B. M. J., 1917 1. p. 48.
Donelan: B. M. J., 1919 2. p. 1107.
Duhamel: Soc. de biol. de Paris, 1912 20. 4. und 25. 5.
Duhamel und Juillard: Soc. de biol. de Paris, 1912 4. 5.
Duhamel und Rebiere: Soc. de biol. de Paris, 1912 27. 4.
Engel: Ztschr. für Krebsf. 1925 p. 365.
Galliot: Congr. intern. de p. Paris, 1914 2. 788.
— La Presse med. Belge, 1913 p. 919.
Harnack: D. Med. Wschr. 1912 Nr. 17.
Jones: Lancet 1905 2. 445.
Ishiwara: Ztschr. für Krebsf. 1923/24 p. 268.
Karczag: Ztschr. für Krebsf. 1924 p. 273.
Kausch: D. Med. Wschr. 1912 Nr. 35.
Lèche: B. M. J. 1919 1. p. 22.
Lewin: B. Kl. Wschr. 1913 Nr. 12.
— Med. Kl. 1924 Nr. 38.
— D. Med. Wschr. 1926 Nr. 11.
— Ztschr. für Krebsf. 1928 p. 132.
Liebreich: Ther. Monatsschr. 1891 p. 169.
Moulin: B. M. J. 1918 1. p. 427.
Neuberg und Caspari: D. Med. Wschr. 1912 Nr. 8.
Neuberg und Löhe: B. Kl. Wschr. 1912 Nr. 30.
O'Brien: B. M. J. 1917 1. 104.
Opitz: M. Med. Wschr. 1926 Nr. 38/39.
Pankow: Monatsh. f. Geb. u. Gyn. 1916 p. 392.
Pentimalli: D. Med. Wschr. 1914 p. 1468.
Philipp und Walter: Prager Med. Wschr. 1913.
Roosen: Ztschr. für Krebsf. 1928 p. 359.
— Med. Kl. 1930 Nr. 3.
Spude: B. Med. Kl. 1913 Nr. 24.
— Ztschr. für Krebsf. 1924 p. 294.
Shaw-Mackenzie: B. M. J. 1920 1. p. 63.
Strauß: Med. Kl. 1926 Nr. 7, 8, 20, 21, 42, 43, 1928 Nr. 2, 4, 19, 22, 45, 46, 1929 Nr. 14, 15, 31, 32.
Szecsy: Strahlenth. 1. 1912.
— Congr. intern. de p. Paris, 1912.
Velden v. d.: B. Kl. Wschr. 1912 Nr. 18.
Walker und Wittingham: Lancet 1913 1. p. 1010.
Warburg, Wind, Negelin: Kl. Wschr. Jahrg. 5 Nr. 19.
Wassermann A. v., Keysser, Wassermann M.: D. Med. Wschr. 1911 Nr. 51.
Wassermann A. v., Hausemann v.: B. Kl. Wschr. 1912 Nr. 1.
Watermann R.: Erg. der h. inn. Med., Bd. 30 p. 304.
Watson Williams: B. M. J. 1919 11. 10.
Werner: B. Med. Kl. 1913 Nr. 10.
Wolff L.: Lehre von der Krebskrankheit, Bd. 3 p. 267.
Wolze, Pagenstecher: Münch. Med. Wschr. 1913 Nr. 19.
Zweifel-Payr: Lehrbuch der bösartigen Geschwülste.